

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 02116735
 PUBLICATION DATE : 01-05-90

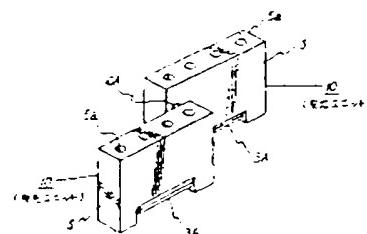
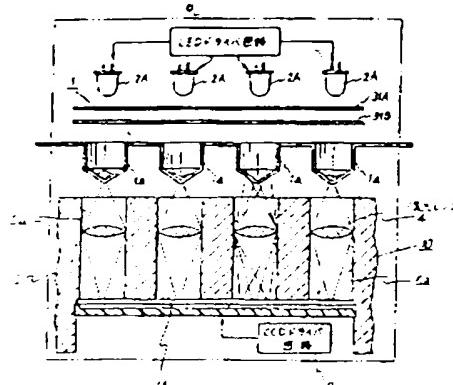
APPLICATION DATE : 27-10-88
 APPLICATION NUMBER : 63271579

APPLICANT : SUZUKI MOTOR CO LTD;

INVENTOR : YOKOMORI YASUHIKO;

INT.CL. : G01N 21/17 G01N 33/543

TITLE : IMMUNOLOGICAL AGGLUTINATION REACTION DETECTOR



ABSTRACT : PURPOSE: To achieve a higher detection speed without reducing reliability for the results of detection by arranging a plurality of solid image sensors so that images of agglutination formed in a plurality of reaction containers can be detected at a time.

CONSTITUTION: Images of agglutination formed on a bottom surface of four reaction containers 1a on a microplate 1 by irradiation light from a light emitting diode 2A are formed on a CCD sensor 3A through a condenser lens 4, and hence, images of four agglutination patterns are detected by the sensor 3A at a time. Light receiving units 10 thus formed are connected with a connecting member 10A so as to be overlapped at a part along the length thereof. The units are arranged in a vertical row (or in a horizontal row) of the plate 1. Thus, eight images of the agglutination patterns can be detected simultaneously at a time.

COPYRIGHT: (C)1990,JPO&Japio

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

平2-116735

⑬ Int.Cl.⁵

G 01 N 21/17
33/543

識別記号

庁内整理番号

A 7458-2G
G 7906-2G

⑭ 公開 平成2年(1990)5月1日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 免疫学的凝集反応検出装置

⑯ 特願 昭63-271579

⑰ 出願 昭63(1988)10月27日

⑱ 発明者 原田 幸典 静岡県浜松市蜆塚4-6-4

⑲ 発明者 横森 保彦 静岡県浜松市佐鳴台2丁目17-20

⑳ 出願人 鈴木自動車工業株式会社 静岡県浜名郡可美村高塚300番地

㉑ 代理人 弁理士 高橋 勇

明細書

1. 発明の名称

免疫学的凝集反応検出装置

2. 特許請求の範囲

(1). 底面の少なくとも一部を傾斜面とした多数の反応容器を基板にマトリックス状に配列形成した凝集反応検査用プレートと、この凝集反応検査用プレートを介して一方の側に配設された発光手段と、他方の側に配設された受光手段とを備え、

前記発光手段からの照射光により前記多数の反応容器の底面に形成される凝集パターンの各々の像をレンズを介して前記受光手段上に結像せしめて電気的手法により前記凝集パターンを検出する免疫学的凝集反応検出装置において、

前記受光手段を、少なくとも二つの前記反応容器の底面に形成される凝集パターンの像を一度に検出可能な固体撮像センサを複数用いて構成することともに、

これらの固体撮像センサを、隣接する固体撮像センサの長手方向の一部が相互に重複する状態で

前記マトリックス状に配設された凝集反応検査用プレートの縦方向若しくは横方向に沿って配設したことを特徴とする免疫学的凝集反応検出装置。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は免疫学的凝集反応検出装置に係り、とくに、血球粒子の凝集反応パターンからの各種の血液型の判定や、抗原・抗体の検出用として好適な免疫学的凝集反応検出装置に関する。

[従来の技術]

従来より、医療分野においては、血球粒子、ラテックス粒子および炭素粒子の凝集パターンを判別して、血液中の種々の成分（例えば、血液型、各種抗体、各種蛋白等）やビールス等を検出分析することは広く行われている。

この種の粒子凝集パターンを検出する免疫学的凝集反応検出装置は、従来より多く研究開発され、実用に供されている。この免疫学的凝集反応検出

装置としては、例えば特開昭57-79454号公報、特開昭60-135748公報、および実公昭61-45479号公報等に示されるものがある。

(発明が解決しようとする課題)

しかしながら、上記従来例の実公昭61-45479号公報記載のものにあっては、点光源により照明される反応容器の円錐形の傾斜底面に形成される像をレンズにより結像面に投影する。そして、この結像面に形成され且つ走査装置により走査された像を受けその走査方向に沿いつつ光の強弱に応じて経時に電気信号に変換する受光素子が、非凝集の場合に反応容器の底面の中央部に形成される凝集パターンの像に対してほぼ等しいかそれよりも小さい入射開口を備えていることから、その走査線が前記反応容器の最下部を通過せしめるための位置決め機構等が必要であり必然的に構成が複雑になるという不都合があった。また受光素子の入射開口を成すスリットは、検査項目とし

ての免疫学的凝集反応の強弱度合いにより反応後に生成される凝集体の大きさが変化するため、その開口面積、形状等を調整しなければならず、手間が掛かるという不都合があった。

また、上記従来例の特開昭57-79454号公報記載のものにあっては、複数の反応容器に照射された光束をひとつのレンズ(共通の光学系)により同時にひとつの受光部へ集束させる手法が採られている。このため、例えば、第11図に示すように凝集反応検査用プレートとしてマイクロプレート26の反応容器25の面積よりも大きい二次元受光素子100上に一つのレンズ101により複数の反応容器25の底面に形成される凝集パターンの像を投影し結像し、これにより凝集パターンを判別する場合、周辺部に投影された像が歪んで惚けてしまうので正確な判別が出来ないという不都合を有している。また、相互に隣接する反応容器に照射される光束は器の形状等による乱反射によって互いに影響され易く、更に、この場合、レンズの焦点距離が長くなり必然的に装置全

体が大型化してしまうという不都合をも有している。

上記従来例の特開昭60-135748号公報記載のものにあっては、反応容器が形成されたマイクロプレートの方を間欠的に移送する手法が採用されているので、凝集結合力の強い反応に対しては通するが、凝集結合力の弱い反応に対しては不向きなものとなっている。

(発明の目的)

本発明の目的は、かかる従来例の有する不都合を改善し、とくに、検出結果に対する信頼性を減することなく検出速度の向上を図ることが出来るとともに、コストを低減せしめることが可能な免疫学的凝集反応検出装置を提供することにある。

(課題を解決するための手段)

本発明では、底面の少なくとも一部を傾斜面とした多数の反応容器を基板にマトリックス状に配列形成した凝集反応検査用プレートと、この凝集

反応検査用プレートを介して一方の側に配設された発光手段と、他方の側に配設された受光手段とを備え、発光手段からの照射光により前記多数の反応容器の底面に形成される凝集パターンの各々の像を、レンズを介して受光手段上に結像せしめて電気的手法により前記凝集パターンを検出するようになっている。そして、受光手段を、少なくとも二つの前記反応容器の底面に形成される凝集パターンの像を一度に検出可能な固体撮像センサを複数用いて構成するとともに、これらの固体撮像センサを、隣接する固体撮像センサの長手方向の一部が相互に重複する状態で前記マトリックス状に配設された凝集反応検査用プレートの縦方向若しくは横方向に沿って配置するという構成を探っている。これによって、前述した目的を達成しようとするものである。

(発明の第1実施例)

本実施例では、免疫学的凝集反応の一例としてヒトのABO式血液型の判定検査を例に採る。

一般に、ABO式の血液型でヒトを分類すると、

すべてのヒトはA型、B型、AB型、O型の4つに分類できる。

この血液型判定検査で各血液型を判別するためには、通常最初に、被検者から採取した血液を遠心分離して赤血球と血清とに分離する。

そして、上記4つの血液型の各々の赤血球と血清とを混合すると、下記の表1に示すように赤血球と血清とが互いにくっつきあう凝集現象が一部でおこる。これにより上記各血液型の判別をしようとするものである。

(表1・赤血球と血清との混合による凝集反応)

		赤血球			
		O型	A型	B型	AB型
血 清	O型	×	○	○	○
	A型	×	×	○	○
	B型	×	○	×	○

ここで、上記表1における×は非凝集、○は凝集の反応があったことを示す。

成された多数の反応容器1aをマトリックス状に配列形成した(第3、4図参照)透光性の基板1bから成る凝集反応検査用プレートとしてのマイクロプレート1と、このマイクロプレート1を介して一方の側(第1図の上方)に配設された発光手段としての発光ダイオード2A、2A、……と、他方の側(第1図の下方)に配設された受光手段を構成する固体撮像センサとしての一次元CCDセンサ3Aとを備えている。

前記発光ダイオード2A、2A、……とマイクロプレート1との間には、散光板31A、31Bが当該マイクロプレート1に平行に且つ一定の間隔で配設されている。このため、本実施例では、マイクロプレート1にほぼ均一な平行光が照射されるようになっている。一方、マイクロプレート1と一次元CCDセンサ3Aとの間には、前記各反応容器1aに対応して集光レンズ4が各一つ配設されている。

これを更に詳述すると、前記集光レンズ4、4、……は、實際には第2図に示す外観を有するレン

上記表1からわかるように、O型の赤血球はA型、B型、AB型の赤血球の性質とは異なり、AB型の赤血球はA型、B型それぞれの赤血球の性質を併せ持っているといえる。

本実施例では、各血液型の各々の赤血球に希釈液を注入した二つのサンプル液を作り、それぞれに判定液としての抗A血清(B型血清)及び抗B血清(A型血清)を滴下する手法によって被検査体の血液型を判別するものである。

この場合、被検者の血液型がA型で抗A血清を加えて凝集したが抗B血清では凝集しなかった試料血液はA型であり、抗A血清では凝集しなかつたが抗B血清で凝集したものはB型である。抗A、抗B血清の双方で凝集したものは、AB型であり、抗A、抗B血清の双方で凝集しなかったものはO型であると判定できる。

以下、本発明の第1実施例を第1図ないし第1

この第1図に示す実施例は、底面が円錐状に形

ズホルダー5の内部に保持されている。具体的には、このレンズホルダー5には、その長手方向に沿って隣接する前記反応容器1a、1a相互間の距離に等しい間に複数の孔(本実施例では4つ)5a、5a、……が穿設されており、この各孔5aの周壁部に、各集光レンズ4が固定されている。このレンズホルダー5の底部には、前述した一次元CCDセンサ3Aが、集光レンズ4から下方に一定の距離即ち当該集光レンズ4の焦点距離とほぼ同じ距離だけ離れて且つ前記マイクロプレート1に平行に保持されている。このため、本実施例では、発光ダイオード2A、2A、……からの照射光により前記マイクロプレート1にマトリックス状に配設され形成された四つの反応容器1a、1a……の底面に形成される凝集パターンの各々の像が、集光レンズ4を介して一次元CCDセンサ3A上に結像するようになっており、4つの反応容器1a、1a……の底面に形成される凝集パターンの像が、一次元CCDセンサ3Aにより一度に検出可能な構造となっている。また、

この場合、レンズホルダー5に形成された各孔5a内に集光レンズ4が各一つ保持された構造となっているので、隣接する反応容器1aを透過した光の影響を殆ど受けないようになっている。

本実施例では、上述した一次元CCDセンサ3A、4つの集光レンズ4、4、……及びレンズホルダー5とによって受光ユニット10が構成されている。

前記マイクロプレート1には、第4図に示すように8行12列のマトリックス状に反応容器1a、1a、……が配列形成され、実際には第5図に示す免疫学的凝集反応検出装置20の一部を成す透光性部材から成る水平板11の上に載置されて用いられる。

免疫学的凝集反応検出装置20は、水平板11と、この水平板11を下方から支持する一方の支持部材12Aと、他方の支持部材12Bとを備えている。この内、支持部材12A、12B間には、これら両者を連結し固定する補強板12Cが、架設されている。また、支持部材12A、12B間

この可動板16の上面には、前述した発光ダイオード2A、2A、……がその下面に固定された上板17を両端で支持する支持板18A、18Bが、当該可動板16に直交して固定されている。前記上板17の下面には、前述した散光板31A、31Bが一体的に保持されている。また、上板17の下面には、IC等で構成される前述した発光ダイオード2A、2A、……駆動用のLEDドライバ回路8が設けられている。

また、可動板16の上面には、当該可動板16と平行に配設された基板19が固定されている。

この基板19には、IC等で構成される一次元CCDセンサ3A駆動用のCCDドライバ回路9が搭載されている。

更に、可動板16の上面には、前述した構成の受光ユニット10が二つ、それぞれの長手方向の一部が相互に重複する状態で且つ前記マイクロプレート1にマトリックス状に配設された反応容器1a、1a、……の縦列に沿って配置されている。これらの受光ユニット10、10は、実際には、

には、第6図に示すように前記水平板11の長手方向に沿ってガイドシャフト13が架設されている。更に、支持部材12A、12B間には、ボルネジの雄ネジがその全長に亘って形成された別のシャフト14が、ガイドシャフト13に平行に配設され、回転自在に装備されている。

一方、これらの両シャフト13、14には、第5図ないし第6図に示すボックス15が当該両シャフト13、14に沿って往復移動可能に装備されている。具体的には、ボックス15には、シャフト13の直径とほぼ同程度の直径を有する孔15aおよびシャフト14の直径とほぼ同程度の直径を有する孔15bが設けられている。また、このボックス15の内部には、前述した雄ネジに図示しないポールを介して対向する図示しない雌ネジが形成されたボルネジの雌ネジ部が内蔵されている。

前記ボックス15の上面には、前述した受光ユニット10を搭載するための可動板16が、前記水平板11に平行に配設され、固定されている。

第2図ないし第3図に示す連結部材10Aにて連結されている。この場合、各受光ユニット10は第3図に示すように配置され、それぞれの長手方向に沿って隣接する反応容器1a、1a相互間の距離に等しい間隔で穿設された4つの孔5a、5a、……が、反応容器1a、1aと一致するようになっている。

前記支持部材12Aの外方には前述したシャフト14に図示しないギヤ機構を介して回転力を付与するモータ21が装備されている。このため、本実施例では、モータ21が駆動されると、可動板16、上板17が、水平板11およびマイクロプレート1を上下から挟んだ状態で一体的に、第5図の矢印A方向即ちマイクロプレート1にマトリックス状に配設された反応容器1a、1a、……の横列に沿って往復移動するようになっている。

前記一次元CCDセンサ3Aは、本実施例では第7図に示す一次元汎用CCDセンサが使用されている。当該一次元CCDセンサ3Aは、その受光面に複数の光センサとしての光電変換素子が一

列に配置されており、これにより、反応容器 1 a, 1 a, ……の底面に形成される凝集パターンの像が複数の光電変換素子によって細分化され、光の強弱度合いに応じてそれぞれの光電変換素子により電気信号に変換される。本実施例では、この電気信号が図示しない A/D 変換器を介して図示しない CPU に送られ、該 CPU がその凝集パターンを判定するようになっている。

次に、上述のように構成された免疫学的凝集反応検出装置 50 の動作について説明する。

モータ 21 が駆動されると可動板 16 が移動を始め、図示しない位置決め手段が図示しない CPU に制御され、第 2 図に示す受光ユニット 10, 10 が、マイクロプレート 1 に形成された反応容器 1 a, 1 a, ……の任意縦列下方（第 3 図に示す相互に一行離れた状態）に移動設定されると、発光ダイオード 2 A, 2 A, ……からの光が散光

照射され、発光ダイオード 2 A, 2 A, ……からの照射光により受光ユニット 10 の上方に位置す

傾斜部分の深さを 1.5 ミリ、傾斜角度が 30° であって、円錐状の底面に粒子が凝集して一様に堆積した状態を示している。このような一様堆積パターンは、例えば ABO 式の血液型判定検査においては A 型の検体（赤血球浮遊液）に抗 A 血清（B 型血清）を加えて自然沈降させたときに得られる。すなわち、この場合には赤血球同士が血清によって互いに結合するので傾斜面を転がり落ちることが少なく底面にはほぼ一様に堆積されるものである。この一様堆積パターンを詳細に観察すると中央の最下部 A 点には相当厚く堆積しているのに対し、周辺部 C 点ではそれに比べてややうすく堆積しており、それらの間の中間部 B 点ではほぼ連続的に厚さが変化している。この場合、光の透過量は A 点で最小値をとり、A 点から周辺部に向かって徐々に増加し C 点付近で最大となる。このため、一次元 CCD センサ 3 A の出力もこれに対応して変化するので、CPU では一様堆積パターンである（ここでは、検体の血液が A 型である）と判定する。

る合計八つの反応容器 1 a, 1 a, ……の底面に形成される凝集パターンの各々の像が、各集光レンズ 4 を介して一次元 CCD センサ 3 A, 3 A 上に結像する。この一次元 CCD センサ 3 A, 3 A からの出力信号が図示しない A/D 変換器を介して図示しない CPU に送られ、該 CPU では、可動板 16 の移動量をモータの送り量（回転量）から求めてどの列の反応容器を検査中かを算出し、それぞれの反応容器内の被検体の凝集パターンを自動的に判定するようになっている。

以下、この場合の判定の一例を説明する。

上述した ABO 式血液型の判定方法では、凝集反応が起こると互いに血清を介して結合した血球粒子の塊は反応容器 1 a の円錐形底面に雪のように一様に堆積する。凝集反応が起こらない場合は血球粒子は互いに血清を介さずに離散したまま沈降し円錐形底面に達するとその斜面を転がり落ち

第 10 図は反応容器 1 a の底面の拡大図である。これは、反応容器 1 a の底面の半径が 6 ミリ、

以上説明したように本第 1 実施例によると、第 2 図ないし第 3 図に示すように受光ユニット 10 を二つそれぞれの長手方向の一部が相互に重複する状態で連結部材 10 A にて連結し、所謂クラシック状に形成し、各受光ユニット 10 の底部に装備された一次元 CCD センサ 3 A をマイクロプレート 1 にマトリックス状に配設された反応容器 1 a, 1 a, ……の縦列に沿って配置したことから、汎用 CCD センサを用いた場合にあっても、第 8 図に示す汎用 CCD センサを直列に配設した場合に隣接する汎用 CCD センサ相互間の端縁に検出不能部 P, Q が発生するという問題点を解決することが出来るとともに、マイクロプレート 1 にマトリックス状に配設された反応容器 1 a, 1 a, ……の底面に形成される凝集パターンの像を、一度に 8 個同時に検出する即ち疑似的に一列同時に検出することが出来る。これがため、一方向の走査のみでマイクロプレート 1 の全ての反応容器 1 a 内の検体の凝集反応を検出することが出来、位置決め精度を向上せしめることが出来、縦横二方向

走査の場合と比較して検査時間を著しく短縮することが出来るという利点がある。更に、発光ダイオード 2 A, 2 A ……と一次元 CCD センサ 3 A, 3 A とが一体的に移動する構造となっているので、これら両者の位置関係が固定化して検査精度を向上せしめることが出来るという利点がある。更にまた、マイクロプレート 1 が固定となっているため、反応容器 1 a 中に凝集し、堆積した粒子が振動等で拡散されることはなく、反応結果を安定に保持できるという利点をも有している。

尚、本実施例では固体撮像センサとして一次元 CCD センサを用いたが、本発明は必ずしもこれに限定されず二次元 CCD センサ等を使用してもよい。更に、本実施例では、一次元 CCD センサが 4 つの凝集像を一括して投影する場合を例示したが、使用する CCD センサの大きさに応じて任意に投影する凝集像の数を設定してもよい。

(発明の第 2 実施例)

本発明の第 2 実施例を第 9 図を参照して説明す

る、一度に一列分検出することが出来、一方の移動のみでプレート上のあるすべての被検査体を検査することが出来、これにより検出結果に対する信頼性を減することなく検出速度の向上を図ることが出来、コストを著しく低減せしめることが出来るという従来にない優れた免疫学的凝集反応検出装置を提供することができる。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図は本発明の第 1 実施例の構成を示す概念図、第 2 図は第 1 図の受光ユニットを示す外観斜視図、第 3 図は第 1 図の受光ユニットの実際の配線の一例を示す説明図、第 4 図は第 1 図のマイクロプレートを示す斜視図、第 5 図は第 1 図の実施例に係る免疫学的凝集反応検出装置の全体を示す斜視図、第 6 図は第 5 図の VI-VI 線に沿って見た状態を示す図、第 7 図は第 1 図の実施例で使用する CCD センサの一例を示す斜視図、第 8 図は第 7 図の CCD センサを直列に接続した状態を示す図、第 9 図は本発明の第 2 実施例を示す説明図、

る。

この第 2 実施例は、前記受光ユニット 1 0 を四つ設け、これらを第 1 0 図のように隣接する受光ユニット 1 0, 1 0 がその長手方向を一部重複させた状態で且つマイクロプレート 1 の反応容器 1 a の縦列に沿って配置し、前述した第 1 実施例と同様に連結部材 1 0 A で連結したものを、可動板 1 6 上に搭載したものである。その他の構成は、前述した第 1 実施例と同様になっている。

このように構成しても、前述した第 1 実施例と同様の作用効果を得られる他、可動板 1 6 の移動量を小さくすることが出来、これがため一つのマイクロプレートに対する検査時間を一層短縮できるという利点がある。

(発明の効果)

本発明は以上のように構成され、機能するのでこれによると、固体撮像素子として汎用の一次元 CCD センサを用いた場合であっても、マトリックス状に配設された反応容器内の検査体の凝集反応

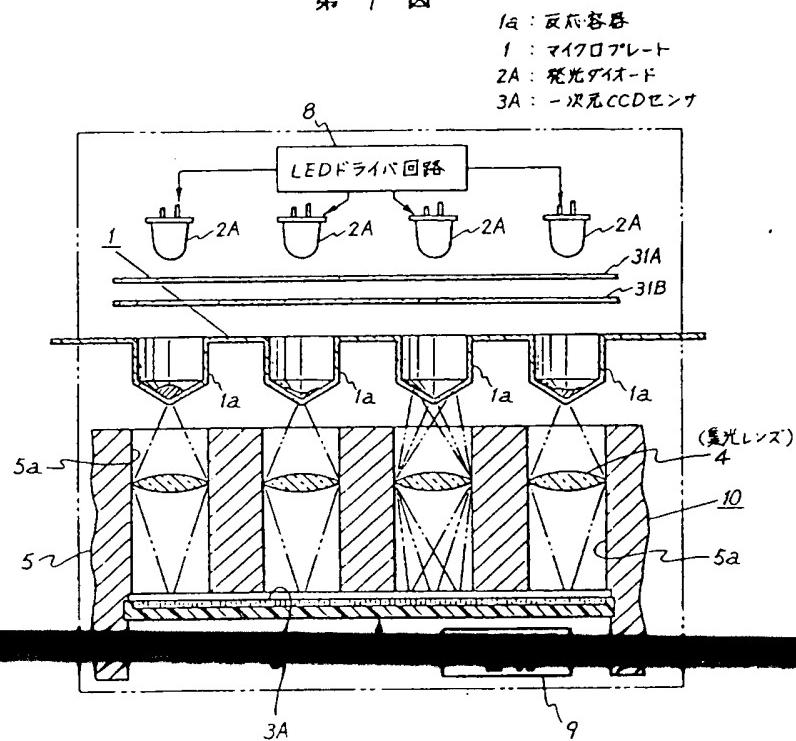
第 1 0 図は第 1 図の動作説明のための図、第 1 1 図は従来例を示す説明図である。

1 …… 凝集反応検査用プレートとしてのマイクロプレート、1 a …… 反応容器、2 A …… 発光手段としての発光ダイオード、3 A …… 固体撮像センサとしての一次元 CCD センサ。

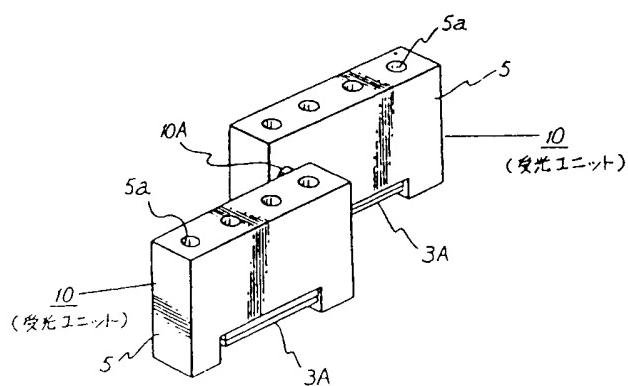
特許出願人 鈴木自動車工業株式会社

代理人 弁理士 高橋 勇

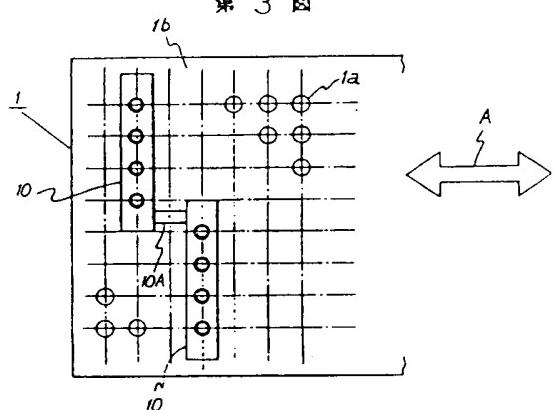
第1図



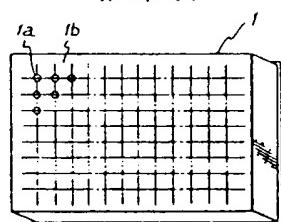
第2図

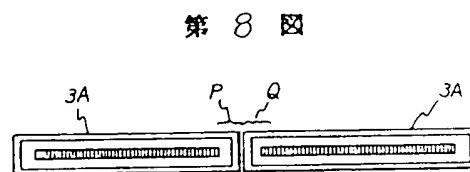
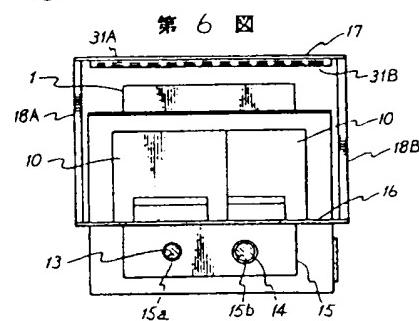
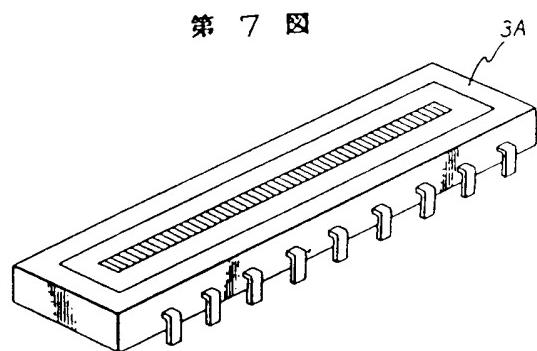
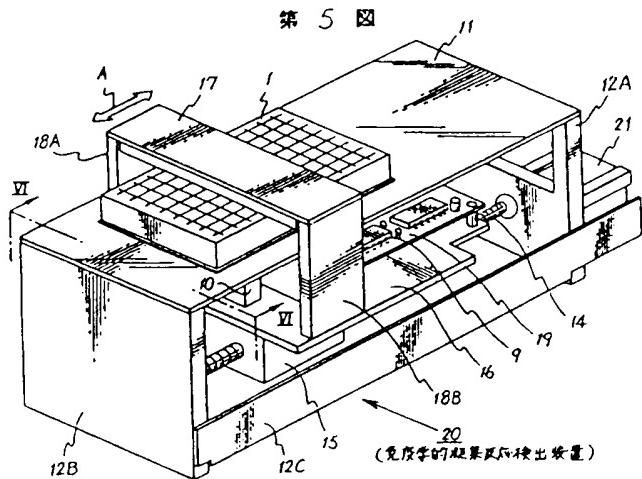


第3図



第4図





第9図

